

Serotonina, ciclo menstrual y síndrome premenstrual

Marta León-García

Postgrado Medicina Naturista.

Presentado: 5/5/2015

Aceptado: 7/6/2015

RESUMEN

Muchas mujeres en edad reproductiva experimentan molestias físicas y psicológicas durante la fase premenstrual de su ciclo y existe una amplia variabilidad de síntomas que van desde leves a severos (estos últimos afectan a un 5-8% de las mujeres). Este trabajo relaciona la influencia de la serotonina en el ciclo menstrual y también en el síndrome premenstrual (SPM). Diversas investigaciones sugieren que la sensibilidad individual a las variaciones cíclicas en los niveles de las hormonas gonadales y serotonina pueden predisponer a ciertas mujeres a experimentar variaciones en los estado de ánimo, de comportamiento y síntomas somáticos.

Palabras clave: Ciclo Menstrual, Serotonina, Estrógenos, Síndrome Premenstrual, SPM, Trastorno Disfórico Premenstrual.

Serotonin, menstrual cycle and premenstrual syndrome

ABSTRACT

Many women in their reproductive years experience mood or physical symptoms in premenstrual phase of their cycle. There is a huge variability of symptom experience from mild to severe symptoms (that affect 5%-8% of women). This work relates the influence of serotonin levels in menstrual cycle and also in Premenstrual Syndrome (PMS). Recent evidence suggests that individual sensitivity to cyclical variations in levels of gonadal hormones and serotonin may predispose certain women to experience mood variation, behavior and somatic symptoms.

Key words: Menstrual cycle, Serotonin, Estrogen, Premenstrual Syndrome, PMS, Dysphoric Premenstrual Syndrome, DPS.

INTRODUCCIÓN

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor que el cerebro sintetiza a partir de triptófano (Figura 1). Es comúnmente conocida por contribuir a crear el sentimiento de bienestar y felicidad en el organismo (1).

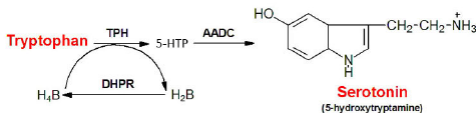


Figura 1. Síntesis de la serotonina a partir del triptófano (2).

Además se encuentra en el sistema gastrointestinal, en la sangre y en el sistema nervioso central. Regula numerosos procesos físicos y mentales como el apetito, los niveles de ansiedad, el sueño, el comportamiento sexual y conductas adictivas, entre otras (2,3).

La serotonina es también llamada comúnmente como la molécula de la felicidad por su profundo efecto en el estado de ánimo: niveles altos de serotonina conducen a una disposición alegre y a la capacidad de soportar la tensión diaria, y niveles bajos se relacionan con depresión u otros trastornos como ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo, anorexia, bulimia, fobias o trastorno bipolar (4).

Correspondencia:

martaleongarcia@gmail.com; www.foodgreenmood.com

Los niveles de serotonina varían de manera natural a lo largo de las estaciones, así como también lo hacen durante el ciclo menstrual, mostrando un descenso en la fase premenstrual. Cuando esta llega a niveles muy bajos, pueden suceder episodios de irritabilidad, ansiedad y hasta depresión en mujeres con síndrome premenstrual (SPM).

EL CICLO MENSTRUAL NORMAL

Para entender un poco mejor el origen de los síntomas premenstruales, es interesante comprender cómo es un ciclo menstrual normal. El ciclo menstrual es el resultado de la acción integrada del hipotálamo, hipófisis, ovarios y endometrio. El primero establece el ritmo del ciclo segregando la hormona liberadora gonadotropina (GnRH) en pulsos cada 1-1,5 h en la fase folicular del ciclo y cada 2-4 h en la fase lútea del ciclo. La secreción pulsátil de GnRH del hipotálamo estimula la glándula pituitaria que segrega la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculo-estimulante (FSH), señal que es recibida por el folículo ovárico (5).

Dentro del folículo ovárico, las células de la teca folicular producen receptores de LH, enzimas esteroideogénicas y pequeñas cantidades de androstenediona. En las células granulosas del folículo, la FSH estimula la síntesis de aromatasa, responsable en la biosíntesis de los estrógenos, que cataliza la conversión de androstenediona en derivados de estradiol (6).

Es decir, la LH estimula al ovario a producir más cantidad de estrógeno hasta llegar a una concentración crítica que a su vez produce una fuerte respuesta en el hipotálamo y en la glándula pituitaria en forma de secreción masiva de GnRH y de LH.

Este pico de LH madura el folículo (ver Figura 2) e inicia la ovulación. Se libera el óvulo y el resto del folículo se transforma en el cuerpo lúteo, dando lugar a la siguiente fase del ciclo menstrual, denominada fase lútea o fase premenstrual.

Tras la ovulación, el ovario y cuerpo lúteo segregan progesterona que es recibida por los receptores del hipotálamo y la glándula pituitaria deteniendo la secreción de GnRH y LH respectivamente y haciendo decrecer rápidamente sus niveles en sangre, que permanecerán bajos hasta la próxima ovulación.

La progesterona prepara el endometrio para la implantación del embrión y el estrógeno estimula el engrosamiento del endometrio. A mediados de la fase lútea del ciclo, cuando la producción de progesterona está en su

máximo apogeo, el endometrio está óptimamente preparado para la posible implantación de un embrión (6,7).

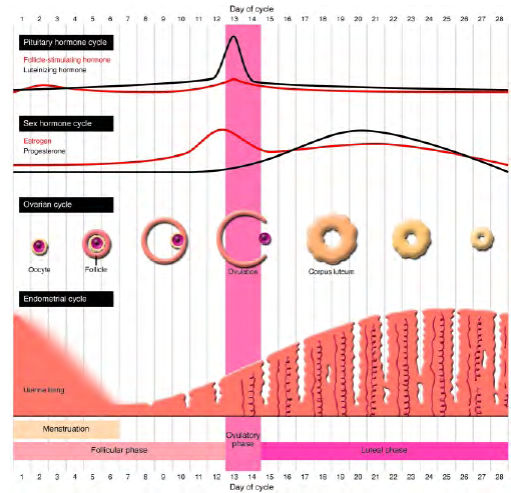


Figura 2. El ciclo menstrual normal (6).

EL SINDROME PREMENSTRUAL

El SPM se caracteriza por incluir síntomas físicos, cognitivos, afectivos y conductuales que se producen cíclicamente durante la fase lútea del ciclo menstrual y se resuelven al inicio o durante el sangrado menstrual (8).

Hay más de 100 síntomas descritos en el SPM y su forma más grave está representada por el trastorno disfórico premenstrual, capaz de afectar negativamente la calidad de vida.

El 40% de las mujeres experimentan síntomas emocionales como irritabilidad, tensión, inestabilidad emocional, y síntomas físicos como sensibilidad en los senos, fatiga o distensión abdominal (9).

La mayoría de las mujeres en edad reproductiva tienen uno o más de los síntomas emocionales o físicos en la fase premenstrual del ciclo. La gran mayoría tiene síntomas leves, pero resultados de estudios prospectivos y retrospectivos sugieren que un 5-8% tienen síntomas más graves, que además se asocian con angustia o deterioro funcional (10).

Otros estudios sugieren que hasta un 20% de las mujeres en edad fértil se quejan de molestias durante la fase premenstrual, que podrían ser consideradas como relevantes clínicamente (11).

La longitud de su expresión varía desde unos pocos días hasta 2 semanas, dependiendo de cada mujer (ver

Figura 3) y suele empeorar sustancialmente unos días antes de la fase menstrual. El pico más alto se sitúa en torno a 2 días antes de la menstruación (12).

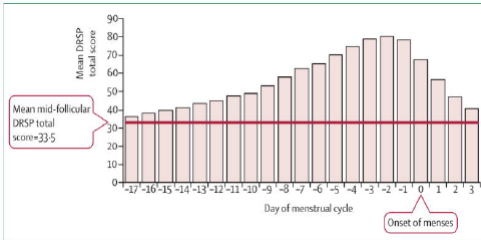


Figura 3. Longitud de expresión de los síntomas del SPM a lo largo del ciclo menstrual (10).

La Organización Mundial de la Salud lo incluye en su clasificación internacional de enfermedades como una “enfermedad del tracto genitourinario”. Esta organización recoge en su constitución que “la salud es el completo bienestar físico, mental y social, no únicamente la ausencia de dolor o enfermedad” (13).

Aún no se ha establecido su mecanismo fisiopatológico, aunque sí hay hipótesis relacionadas con las hormonas sexuales, la gabaérgica y la regulación serotoninérgica.

Su tratamiento incluye intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, siendo los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) uno de los tratamientos más utilizados, ya que se consideran eficaces para reducir los síntomas premenstruales pero pueden causar efectos adversos como náuseas o asntenia (9,14).

LUZ NATURAL, SEROTONINA Y SÍNDROME PREMENSTRUAL

Desde la antigua Grecia, se viene observando que existe una recurrente fluctuación de los estados de ánimo (relacionada con las estaciones) con picos representativos en primavera y otoño. Hipócrates consideraba la melancolía como una enfermedad relacionada con la primavera (15).

Desde la década de los 70 se estudia la influencia estacional en los desórdenes afectivos. Y en la década de los 80 se definió el trastorno afectivo estacional caracterizado por sus episodios depresivos en otoño-invierno, que remitían en primavera y verano. La hipótesis más estudiada habla de la influencia de la serotonina (16).

Se ha observado que las mujeres que experimentan SPM suelen tener también trastorno afectivo estacional, ya que existe una relación entre la exposición a la luz natural y el SPM que provoca el empeoramiento de los síntomas en otoño, cuando se acortan los días (17).

Los niveles de serotonina en sangre fluctúan comúnmente a lo largo del ciclo. Durante la fase premenstrual normal femenina, cuando los niveles de estrógenos y progesterona bajan, los niveles de serotonina también lo hacen. El trastorno disfórico premenstrual comparte síntomas con otros desórdenes causados por niveles anormales de serotonina, por ejemplo la irritabilidad.

En 1987 se realizó una comparación de los niveles de serotonina en sangre de 14 mujeres con SPM con otras 13 mujeres control de la misma edad. Se observó que los niveles de serotonina de quienes tenían SPM fueron significativamente más bajos en los últimos diez días del ciclo, lo cual ratificó que la base fisiológica del SPM implica una alteración en el metabolismo de la serotonina (18).

Los estrógenos pueden modular los niveles de serotonina a través de múltiples mecanismos (19). La serotonina también modula el comportamiento sexual. El pico de hormona luteinizante (LH), que se da en la fase preovulatoria causado por la retro-alimentación positiva ejercida por los estrógenos, es mediado por la serotonina (20, 21). En presencia de estrógenos y serotonina se produce la secreción de LH y la ovulación (22, 23). Según algunos autores la serotonina y los estrógenos tienen esferas superpuestas de influencia más allá de la reproducción, que se extiende hasta el estado de ánimo e incluso la cognición (24).

La luz de espectro completo puede resultar también favorable para los problemas ovulatorios y otros trastornos del ciclo menstrual, ya que aumenta el nivel de serotonina.

El hipotálamo anterior juega un papel vital en la orquestación de los ritmos circadianos de múltiples procesos biológicos. El estado del arte apunta a un papel del hipotálamo en el desarrollo de la depresión. Trastornos afectivos estacionales y alteraciones del estado de ánimo causadas por el mal funcionamiento circadiano son tratables mediante la terapia de luz brillante (25).

La terapia con luz brillante (TLB) es un tratamiento eficaz para el trastorno afectivo estacional (26, 27). En las últimas dos décadas, esta terapia se ha aplicado con éxito también en depresión premenstrual (28, 29, 30, 31).

OTROS TRATAMIENTOS NATURISTAS

Existen distintos tratamientos naturistas, basados en mejorar los niveles de minerales y vitaminas, responsables de la síntesis de serotonina, que alivian la sintomatología del SPM.

Cambios dietéticos

Consiste en evitar por completo el consumo de cafeína, alcohol, yema de huevo, alimentos muy salados, y limitar el consumo de alimentos con alto contenido en grasas y proteínas, dando preferencia al consumo de alimentos ricos en hidratos de carbono, frutas y verduras. Estas recomendaciones, junto con la práctica de ejercicio regular, pueden reducir los síntomas del SPM (32).

Existen alimentos que nos ayudan a subir los niveles de serotonina, especialmente los que son ricos en triptófano, ácidos grasos esenciales, ácido fólico, vitaminas E, B6, B12, calcio, magnesio y zinc.

tratamiento de enfermedades como el cáncer, obesidad, diabetes, asma, anemia, eczema, pérdida de cabello, presión arterial alta, úlceras y gastritis (33).

Suplementación con vitamina E

Es eficaz para síntomas como la migraña premenstrual, asociada al aumento de los niveles de prostaglandina E1 (PGE1) en el endometrio. La vitamina E es un anti-PG, lo cual ayuda a reducir este síntoma. La vitamina C también se puede utilizar como un eliminador de especies reactivas del oxígeno para el tratamiento de la inflamación neurogénica en las pacientes con migraña (34).

Suplementación con ácidos grasos

Según la evidencia científica, la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados: oleico, linoleico y gamma-linolénico, mejora significativamente los síntomas del SPM. Estos ácidos son bien conocidos por su participando en la formación de PGE1. Los síntomas del SPM pueden ser consecuencia de los niveles bajos de PGE1 durante la fase premenstrual (35).

Suplementación con vitamina B6

Es otro tratamiento propuesto ya que, por un lado, su administración aumenta los niveles de serotonina y dopamina y mejora los síntomas, y por otro, tiene un papel esencial en la síntesis de PGE1 y ácidos grasos (36).

Por otra parte, se cree que la deficiencia de vitamina B6 disminuye los niveles de dopamina y aumenta la excreción de sodio, que a su vez provoca hinchazón en las extremidades y edema. La administración de vitamina B6 puede, pues, disminuir estos síntomas y mejorar el acné premenstrual (37).

Suplementación de magnesio

También ha demostrado ser eficaz y, además, resulta más económica en comparación con los medicamentos de síntesis, dato importante teniendo en cuenta la naturaleza cíclica y crónica del SPM (38).

Plantas medicinales

Las plantas medicinales son algunos de los tratamientos más comunes, ya que también son económicas, seguras y fiables, de fácil consumo, no invasivas, y con menos efectos secundarios que algunos medicamentos de síntesis.

46

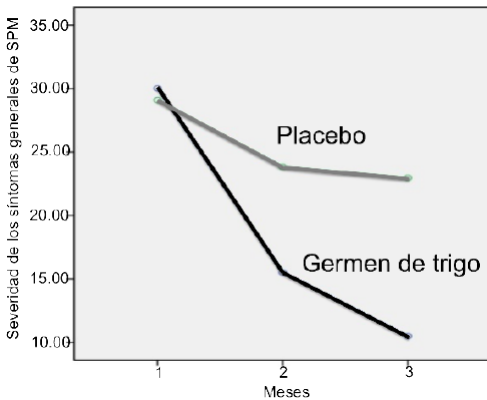


Figura 4. Comparación de la severidad de los síntomas generales SPM en ambos grupos (33).

Extracto de germen de trigo

Reduce los síntomas psicológicos y físicos. Según una reciente investigación publicada en Iranian Journal of Pharmaceutical Research, el extracto de germen de trigo puede aliviar los síntomas físicos en un 63,56% y los psicológicos en un 66,30%. En la Figura 4, puede apreciarse la disminución de la severidad en la sintomatología del grupo al que se le administró extracto de germen de trigo en comparación con el grupo placebo (33).

El germen de trigo contiene diferentes tipos de vitaminas, minerales y proteínas, y es eficaz también en el

Se han estudiado los efectos positivos de plantas como: *Vitex Agnus Castus*, *Hypericum Perforatum*, *Xiao Yao San*, *Elsholtzia Splendens*, *Cirsium Japonicum*, *Gingko Biloba* (39,40,41).

Efecto Placebo

Es interesante resaltar el efecto placebo sobre el SPM. Este factor, ampliamente conocido, se define como el fenómeno que se produce cuando una persona, o grupo bajo análisis, mejora clínicamente ante un tratamiento inerte (43). Muchos estudios han encontrado que el placebo tiene efectos significativos en el tratamiento del SPM (44).

En numerosos estudios la tasa de respuesta ha sido del 30-40%, lo cual sugiere que recibir atención podría influir positivamente en el estado mental de las participantes y por lo tanto el tratamiento del SPM (45).

En el estudio de De Souza (46) el placebo causó una disminución significativa en todos los síntomas. Esta reducción osciló del 16% (en los relacionados con la depresión) al 31% (en los relativos a la retención de líquidos).

Por otra parte, Freeman (43) muestra mejoras de hasta un 50% en los síntomas de las pacientes sometidas a tratamiento con placebo en los estudios de SPM.

Para finalizar destacaremos que, en la fase premenstrual, los efectos psicológicos tienen gran importancia puesto que se suma el factor emocional. Las pacientes con SPM suelen encontrarse angustiadas por sus síntomas cíclicos. Por ello, la gestión psicosocial es esencial y debe involucrar la interacción y educación de los miembros de la familia, además de los cambios del estilo de vida.

CONCLUSIONES

Una gran parte de la literatura se centra en cómo interactúan los estrógenos y la serotonina en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo del ciclo menstrual, pero hay mucha menos evidencia científica con respecto a sus efectos interactivos en la cognición. Es necesario, por tanto, llevar a cabo más investigaciones en este ámbito debido a las numerosas regiones del cerebro en las que dichas sustancias interactúan.

Los resultados recientes muestran que un cambio en el estilo de vida, la práctica de ejercicio habitual, no consumir cafeína, alcohol o tabaco, y llevar una alimentación rica en vitaminas y minerales, es eficaz en el tratamiento naturista del SPM.

Numerosos estudios han reportado hallazgos sobre la eficacia de la vitamina B6 y el magnesio en SPM. Se requiere más investigación al respecto, teniendo en cuenta la importancia a nivel individual y social de este síndrome, y el hecho de que el magnesio y la vitamina B6 son de bajo coste, accesibles y seguros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Young. How to increase serotonin in the human brain without drugs. *Rev. Psychiatr. Neurosci.* 2007; 32 (6): 394-9.
2. King. Serotonin. *The Medical Biochemistry Page.* Indiana University School of Medicine. 2009.
3. Berger, Gray, Roth. The expanded biology of serotonin. *Annu. Rev. Med.* 2009; 60: 355-66.
4. Bezrukov, Shilov, Shestakova, Kliushnik. The biological evaluation of depression severity: a novel method for the determination of platelet serotonin concentration. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2014; 114(8): 51-7.
5. Barbieri. The endocrinology of the menstrual cycle. *Methods Mol Biol.* 2014; 1154: 145-69.
6. Häggström, Richfield. Diagram of the pathways of human steroidogenesis. *Wikiversity Journal of Medicine* 1; 2014.
7. Aitken. As the world grows: contraception in the 21st century. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 1330-43.
8. Payne. The role of estrogen in mood disorders in women. *Int Rev Psychiatry* 2003; 15(3): 280-90.
9. Alba, Rodríguez. Premenstrual syndrome and dysphoric premenstrual syndrome. *Vertex.* 2014; 25(117): 370-6.
10. Yonkers, Shaughn-O'Brien, Eriksson. Premenstrual syndrome. *Lancet.* 2008; 371(9619): 1200-10.
11. Borenstein, Dean, Endicott. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med.* 2003; 48: 515-24.
12. Meaden, Hartlage, Cook-Karr. Timing and severity of symptoms associated with the menstrual cycle in a community-based sample in the Midwestern United States. *Psychiatry Res.* 2005; 30: 134(1): 27-36.
13. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. In: Basic documents, forty-fifth edition, supplement. 2006
14. Marjoribanks, Brown, O'Brien, Wyatt. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.
15. Zilboorg. *History of Medical Psychology.* New York: W.W. Norton, 1941.
16. Marazziti, Falcone, Castrogiovanni, Cassano. Seasonal serotonin uptake changes in healthy subjects. *Molecular and Chemical Neuropathology* 1990; 13, 145-54
17. Parry, Berga, Mostofi, Sependa, Kripke, Gillin. Morning versus evening bright light treatment of late luteal

phase dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146(9): 1215-7.

18. Rapkin, Edelmuth, Chang, Reading, McGuire, Su. Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstetrics and Gynecology* 1987; 70(4): 533-7.

19. Clayton, Keller, Leslie, Evans. Exploratory study of premenstrual symptoms and serotonin variability. *Archives of Women's Mental Health*. 2006; 9 (1), 51-7.

20. Morello, Taleisnik. Changes of the release of luteinizing hormone (LH) on the day of proestrus after lesions or stimulation of the raphe nuclei in rats. *Brain Research* 1985; 360, 311-7.

21. Vitale, Villar, Chiocchio, Tramezzani. Dorsal raphe lesion alters the estrous cycle and the preovulatory gonadotropin release. *Neuroendocrinology*, 1987; 46, 252-7.

22. Coen, Franklin, Laynes, MacKinnon. Effects of manipulating serotonin on the incidence of ovulation in the rat. *Journal of Endocrinology* 1980; 87, 195-201.

23. Vitale, Chiocchio. Serotonin, a neurotransmitter involved in the regulation of luteinizing hormone release. *Endocrine Reviews*, 1993; 14, 480-493.

24. Amin, Canli, Epperson. Effect Estrogen-Serotonin Interactions on Mood and Cognition Behavioral and Cognitive. *Neuroscience Reviews*, 2005; 4: 43-58.

25. Pail, Huf, Pjrek, Winkler, Willeit, Praschak-Rieder, Kasper. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuro-psychobiology*. 2011; 64(3): 152-62.

48

26. Sack, Lewy, White, Singer, Fireman, Vandiver. Morning vs evening light treatment for winter depression. Evidence that the therapeutic effects of light are mediated by circadian phase shifts. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47(4): 343-51.

27. Pail, Huf, Pjrek, Winkler, Willeit, Prashak-Rieder, Kasper. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology*. 2011; 64(3): 152-62.

28. Parry, Berga, Mostofi, Sependa, Kripke, Gillin. Morning versus evening bright light treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146 (9): 1215-7.

29. Parry, Berga, Mostofi, Klauber, Resnick. Plasma melatonin circadian rhythms during the menstrual cycle and after light therapy in premenstrual dysphoric disorder and normal control subjects. *J Biological Rhythms* 1997; 12 (1): 47-64.

30. Parry, Mahan, Mostofi, Klauber, Lew, Gillin. Light therapy of late luteal phase dysphoric disorder: An extended study. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1417-9.

31. Parry, Hauger, Lin, Le Veau, Mostofi, Clopton, Gillin. Neuroendocrine effects of light therapy in late luteal phase dysphoric disorder. *Biological Psychiatry* 1994; 36: 356-64.

32. Seedhom, Mohammed, Mahfouz. Life style factors associated with premenstrual syndrome among El-Minia University Students, Egypt. *ISRN Public Health*. 2013; 2013:1-6.

33. Ataollahi, Akbari, Mojab, Alavi Majd H. The effect of wheat germ extract on premenstrual syndrome symptoms. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2015, 14(1): 159-66.

34. Shaik, Gan. Vitamin Supplementation as Possible Prophylactic Treatment against Migraine with Aura and Menstrual Migraine. *BioMed Research International* 2015; 2015: 469529.

35. Rocha-Filho, Lima, Pinho-Neto, Montarroyos. Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total cholesterol levels: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Reproductive Health* 2011; 8: 2.

36. Abraham, Rumley. Role of nutrition in managing the premenstrual tension syndromes. *J Reprod Med*. 1987; 32(6): 405-22.

37. Freeman, Osborn, Maclean. Premenstrual syndrome new treatments that early work. *Contemporary ob/gyn*. 1996; 21(25): 25-45.

38. Ebrahimi, Khayati Motlagh, Nemati, Tavakoli. Effects of Magnesium and Vitamin B6 on the Severity of Premenstrual Syndrome Symptoms. *J Caring Sci*. 2012; 1(4): 183-9.

39. Sabet-Birjandi, Tadayon-Najafabadi, Siyahpooshan, Haghhighzadeh. Comparison the effect of Hypericum perforatum and vitamin B6 in the treatment of premenstrual syndrome. *J. Zahedan Res. Med. Sci*. 2011; 13: 1-5.

40. Mirabi, Alamolhoda, Esmaeilzadeh, Mojab. Effect of medicinal herbs on primary dysmenorrhoea-a systematic review. *Iran. J. Pharm. Res*. 2014; 13: 757-67.

41. Namazi, Amir-Ali-Akbari, Mojab, Talebi, Alavi Majd, Jannesari. Effects of *Citrus aurantium* (bitter orange) on the Severity of First-Stage Labor Pain. *Iran. J. Pharm. Res*. 2014; 13: 1011-8.

42. Jang, Kim, Choi. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2014, 14: 11.

43. Freeman, Rickels. Characteristics of placebo responses in medical treatment of premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1403-8.

44. London, Bradley, Chiamori. Effect of a nutritional supplement on premenstrual symptomatology in women with premenstrual syndrome: a double blind longitudinal study. *J Am Coll Nutr*. 1991; 10(5): 494-9.

45. Sharma, Kulshreshtha, Singh, Bhagoliwal. Role of bromocriptine and pyridoxine in premenstrual tension syndrome. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2007; 51(4): 368-74.

46. De Souza, Walker, Robinson, Bolland. A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double-blind, crossover study. *J Womens Health Gend Based Med*. 2000; 9(2): 131-9.